

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—167616

⑤ Int. Cl.³

A 61 K 9/10

// A 61 K 31/705

識別記号

A B E

庁内整理番号

7057—4C

6617—4C

④ 公開 昭和56年(1981)12月23日

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ ステロイド製剤

① 特 願 昭55—64875

② 出 願 昭55(1980)5月15日

⑦ 発 明 者 水島裕

川崎市高津区菅生2095聖マリア

ンナ医科大学内

⑦ 発 明 者 横山和正

豊中市寺内2丁目7番

⑦ 発 明 者 鍋田喜一郎

泉南市信達大苗代62番地泉南一

丘団地57号棟101号

⑦ 発 明 者 山田昇

芦屋市伊勢町5の9

⑦ 発 明 者 須山忠和

京都府綴喜郡田辺町松井ヶ丘4

丁目3番7号

⑦ 出 願 人 株式会社ミドリ十字

大阪市城東区中央1丁目1番47

号

⑦ 代 理 人 弁理士 高島一

明 細 書

1. 発明の名称

ステロイド製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 消炎性活性を有するステロイドを含有してなる脂肪乳剤又はその凍結乾燥製剤。

(2) 有効量の消炎性活性を有するステロイド、大豆油5～50% (W/V)、大豆油100に対する重量比が1～50の量のリン脂質及び適量の水よりなる特許請求の範囲の第(1)項記載の脂肪乳剤又はその凍結乾燥製剤。

(3) 消炎性活性を有するステロイドが高い親油性基を有するステロイドである特許請求の範囲の第(1)項又は第(2)項記載の脂肪乳剤又はその凍結乾燥製剤。

(4) 高い親油性を有するステロイドが7-ケトコレステロールまたは7-ヒドロキシコレステロールである特許請求の範囲第(3)項記載の脂肪乳剤又はその凍結乾燥製剤。

(5) 等張化剤が含まれる特許請求の範囲の第(1)項又は第(2)項記載の脂肪乳剤又はその凍結乾燥製剤。

(6) 0.3% (W/V) までの量の炭素数6～22の脂肪酸またはその生理的に受入れられる塩を乳化補助剤又は乳化安定剤として含む特許請求の範囲第(1)項または第(2)項記載の脂肪乳剤又はその凍結乾燥製剤。

(7) 安定化剤として0.5% (W/V) 以下のコレステロール又は5% (W/V) 以下のホスファチジン酸を添加してなる特許請求の範囲第(1)項又は第(2)項記載の脂肪乳剤又はその凍結乾燥製剤。

(8) 安定化剤としてアルブミン、デキストラン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤、セラチンおよびヒドロキシエチル澱粉より選ばれた少くとも一種を添加してなる特許請求の範囲第(1)項、第(2)項または第(7)項記載の脂肪乳剤又はその凍結乾燥製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、消炎性活性を有するステロイドの製剤に関する。さらに詳しくは、消炎性活性を有するステロイドの脂肪乳剤又はその凍結乾燥製剤に関する。

炎症、例えばリウマチ症で生じる炎症の治療にはステロイド製剤が最も有効な薬剤として多用されてきたが、ステロイド製剤の連用は種々の副作用をもたらし、最近ではステロイド療法そのものを見直そうとする傾向がある。

ステロイドによる副作用は、慢性リウマチのような長期治療を要する場合、多量のステロイドを連続投与することと起因するものであり、もし少量の投与量で高い効果があり、しかも長い効果が期待できるような製剤が開発されればステロイドによる副作用を著しく軽減できる。

本発明は、消炎性活性を有するステロイドの新規製剤を提供することを目的とする。さらに詳しくは、ステロイド製剤の従来の非経口投与あるいは経口投与による弊害をなくし、しかも従来の製剤よりも炎症部での活性の持続の延長及び炎症局

所への集中を可能とする新規消炎性活性を有するステロイド製剤を提供することを目的とするものである。

上記の目的は、本発明即ち、消炎性活性を有するステロイドを含有してなる乳剤、又はその凍結乾燥品の提供により達成される。

更に詳細には、上記乳剤は、有効量の消炎性活性を有するステロイド、大豆油5～50% (W/V)、好ましくは8～30% (W/V)、大豆油100に対する重量比が1～50、好ましくは5～30の量のリン脂質及び適量の水よりなる乳剤である。

本発明の乳剤は、更に0.3% (W/V) までの量の炭素数6～22、好ましくは12～20の脂肪酸又はその生理的に受入れられる塩、を乳化補助剤として含んでいてもよく、また0.5% (W/V)、好ましくは0.1% (W/V) 以下の量のコレステロール類又は5% (W/V)、好ましくは1% (W/V) 以下の量のホスファチジン酸を安定化剤として含んでいてもよい。

また、本発明製剤はアルブミン、デキストラン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤、ゼラチン、ヒドロキシエチル澱粉から選ばれた高分子物質を安定化剤として配合してもよい。

当該安定化剤の添加量は、消炎性活性を有するステロイド1重量部に対して0.1～5重量部、好ましくは0.5～1重量部である。

アルブミンとしては、ヒト用製剤を得ることを目的とする場合には抗原性の問題からヒト由来のものをを用いるのが好ましい。ビニル重合体としては、たとえばポリビニルピロリドンがあげられる。また、非イオン性界面活性剤としては、たとえばポリアルキレングリコール（たとえば平均分子量1000～10000、好ましくは4000～6000のポリエチレングリコール）、ポリオキシアルキレン共重合体（例えば平均分子量1000～20000、好ましくは6000～10000のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体）、硬化ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体（たとえば硬化ヒマシ油ポリオキシエチレ

ン-（40）-エーテル、同-（20）-エーテル、同-（100）-エーテルなど）、ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体（たとえばヒマシ油ポリオキシエチレン-（40）-エーテル、同-（100）-エーテル、同-（20）-エーテルなど）などがあげられる。

また乳剤を等張化するために、通常用いられるグリセリンおよびブドウ糖などの等張化剤を添加することもできる。

かくして提供された消炎性活性を有するステロイドの脂肪乳剤は、新規製剤であり、その平均粒子径は1.0μ以下のきわめて微細で安定な消炎性活性を有するステロイド含有脂肪乳剤である。

本製剤は、液状製剤としてそのまま、又は凍結乾燥することによつて乾燥製剤としても提供され得る。凍結乾燥は自体既知の手段によつて行われる。投与は、非経口、経口どちらでもよく、非経口の場合は、粒子径等の管理が必要である。その投与量は、投与ルート、剤型、症状などによつて異なるが、成人に対しては、乳剤の場合一般に1

0～1,000 mL/回、凍結乾燥剤の場合は一般に1～500 mg/回である。

本発明の製剤は、使用時に生理的に供用される水溶液によつて稀釈又は分散して用いられるのが一般的である。

本発明の製剤に用いる大豆油は一般に高純度の精製大豆油であり、それは精製大豆油を例えば水蒸気蒸留法〔H. J. Lips, J. Am. Oil Chemist, Soc., 27, 422～423 (1950)〕により、さらに精製して得た高純度の精製大豆油（純度：トリグリセリド、ジグリセリドおよびモノグリセリドとして99.9%以上含有）であることが好ましい。

本発明で使用されるリン脂質も、一般に精製リン脂質であり、常法の有機溶媒による分画法によつて調製することができる。すなわち、たとえば粗卵黄リン脂質130gを冷n-ヘキサン200 mLおよび冷アセトン100 mLに溶解後、攪拌下、徐々に冷アセトン1170 mLを添加し、不溶物をろ別回収し、再び冷n-ヘキサン260 mLお

カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩など）などがあげられる。

コレステロール及びホスファチジン酸は医薬用として使用が可能なものであれば使用できる。

脂質中に保留される消炎性活性を有するステロイドは、炎症等の治療薬として投与可能なステロイドであるかぎりは何等限定されない。もちろん免疫抑制活性等の別の生理活性を有していてもよい。より好ましいステロイドは、ステロイド分子中に高い親油性基を有するもの、水不溶性のステロイドがあげられる。具体的化合物を例示するとメチルプレドニゾン、パラメタゾン、フルランドレノン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、ハイドロコチゾンの炭素数6～22の脂肪酸エステル、プレドニゾンの炭素数6～22の脂肪酸エステル、デキサメサゾンの炭素数6～22の脂肪酸エステル、7-ケトコレステロール又は7-ヒドロキシコレステロール等を代表的なものとして例示するが何等これにかぎられるものではない。

よび冷アセトン130 mLに溶解する。攪拌下、再び冷アセトン1170 mLを加え、不溶物をろ別回収したのち、溶媒を留去し、乾燥物60gを得る。このものは、ホスファチジルコリンを70～80%、ホスファチジリエタノールアミンを12～25%含有し、これ以外のリン脂質として、ホスファチジリンイノシトール、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリンを含有する。〔D. J. Hanahan et al. J. Biol. Chem., 192, 623～628 (1951)〕。

乳化補助剤としての炭素数6～20の脂肪酸は医薬品に添加可能なものであれば使用できる。当該脂肪酸は直鎖状、分枝状のいずれでもよいが、好ましくは直鎖状のものが使用される。また天然脂肪酸が好都合に使用される。好ましい脂肪酸の具体例としては、たとえばステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、パルミチン酸、リノレン酸などがあげられる。

上記脂肪酸の塩としては、生理的に受入れられる塩、たとえばアルカリ金属塩（ナトリウム塩、

本発明の乳剤は、通常ホモジナイザー、例えば、加圧噴射型ホモジナイザー又は超音波ホモジナイザーを用いることにより製造される。それは、先ず各々所要量の大豆油、リン脂質消炎性活性を有するステロイド及び製すればコレステロール類またはホスファチジン酸を混合、加熱して溶液とし、均質化処理することにより油中水型分散液を作り、次いでこれに所要量の水を加え再び均質化を行ない、分散液を水中油型乳剤に変換することにより容易に製造される。（参照：R. P. Geyer et al, J. Am. Oil Chem. Soc., 32, 365～370 (1950)）。

安定剤及び等張化剤は生成乳剤に加えてもよい。
実験例1

本発明製剤のラットにおける静脈内投与におけるLD₅₀値は10%脂肪乳剤として200 mL/kg体重以上、20%脂肪乳剤として150 mL/kg体重以上であり、通常の速度で点滴注入すれば溶血現象は全く認められなかつた。

実験例2

本製剤の生体内活性の持続性に関する比較実験をおこなった。投与薬剤は、後記の製造例4において消炎性活性を有するステロイドとして〔1、2、6、7-³H〕-ヒドロコルチゾンバルミチン酸エステル(10mg:2 μ Ci/mg)を混入させ脂肪乳剤を得、使用した。投与の方法は、本発明製剤及び対称としてヒドロコルチゾン錠を経口投与した。実験は、アジュバント関節炎をラットに発症せしめ供試品を炎症発症後、ステロイド量として20mg投与後10時間、50時間、100時間目における炎症部での放射活性を測定し、その投与量に対する残存活性の比率を計算した。

アジュバントとして流動パラフィンにヒト型結核死菌H₃₇Rvを10mg/mLの濃度に懸濁したものを使用する。

関節炎は9週令の雄性CD系ラットの右後肢足趾皮内に上記アジュバントを0.06mL1匹宛1回注射することにより発症せしめる。

アジュバント投与後3日毎に後肢の腫脹をVolume differential meterを用いて測

型ホモジナイザーを用い、1段目120kg/cm²、合計圧500kg/cm²の加圧下で10回通過させ乳化する。これにより均質化された極めて微細な消炎性活性を有するステロイドを含有する脂肪乳剤が得られた。

製造例2

オレイン酸ナトリウムを配合しないという点を除き、製造例1と同様の処理をし、消炎性活性を有するステロイドを含有する脂肪乳剤を得た。

製造例3

製造例1でホスファチジン酸のかわりにコレステロール0.5gを加え、同様の処理をし、消炎性活性を有するステロイドを含有する脂肪乳剤を得た。

製造例4

精製大豆油50gに精製卵黄リン脂質6g、オレイン酸ナトリウム0.25g、ホスファチジン酸0.25gおよびヒドロコルチゾンバルミチン酸エステル20gを混合し、以下製造例1と同様の操作により、消炎性活性を有するステロイドを含

定し、15日目に関節炎を発症した動物を選ぶ。

結果は、表1に示される。この結果から、本発明製剤の経口投与により生体内活性のより高い持続性及び炎症部への局所集中性が示された。

表1

時間目	10	50	100
市販製剤経口	3%	2%	0%
製造例4	16%	13%	12%

製造例1

精製大豆油100.0gに精製卵黄リン脂質24.0g、7-ヒドロキシコレステロール20g、オレイン酸ナトリウム0.5gおよびホスファチジン酸0.5gを加え、40~75℃に加熱溶解せしめる。これに1000mLの蒸留水を加え、マントン-ガウリン型ホモジナイザーを用いて、1段目100kg/cm²、合計圧450kg/cm²の加圧下で10回通過させ乳化する。次いで、この乳化液に5.0gのグリセリンを加え、20~40℃の注射用蒸留水400mLを加えホモミキサーで粗乳化する。これを再びマントン-ガウリン

有する脂肪乳剤を得る。

製造例5

製造例1において7-ヒドロキシコレステロールの代りにメチルブレンドニゾロンを添加する以外製造例1をくりかえし、消炎性活性を有するステロイドを含有する脂肪乳剤を得る。

製造例6

精製大豆油20gにデキサメサゾンステアリン酸エステルを4g加え、80℃で溶解する。ついで精製卵黄リン脂質5gを加え、80℃で激しく攪拌しながら溶解後、蒸留水200mLを加えてホモミキサーで攪拌し粗乳化液とする。粗乳化液をマントン-ガウリン型ホモジナイザーにより高圧乳化させ極めて微細な消炎性活性を有するステロイドを含有する脂肪乳剤を得た。

製造例7

製造例1で得られた脂肪乳剤にアルブミン50gを加え、その後凍結乾燥処理をおこない消炎性活性を有するステロイドを含有する乾燥製剤を得た。

昭和56年7月23日

製造例8

製造例6で得られた脂肪乳剤にアルブミン10gを添加し、滅菌乾燥処理を行ない消炎性活性を有するステロイドを含有する乾燥製剤を得る。

製造例9

製造例1で得られた脂肪乳剤にアルブミン又は、ゼラチン又は、ポリビニルピロリドン又は、デキストラン又は、プルオニツクF68又は、PEG4000等を20g添加し、滅菌乾燥処理を行ない消炎性活性を有するステロイドを含有する乾燥製剤を得る。

特許出願人 株式会社ミドリ十字

代理人 弁理士 高島



特許庁長官

殿

1. 事件の表示

昭和55年 特許 願第 64875 号

2. 発明の名称 ステロイド製剤

3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

〒541 大阪市城東区中央1丁目1番47号

氏名(名称) 株式会社ミドリ十字

代表者 石垣 八郎

4. 代理人

〒541 大阪市城東区渡路町2丁目40の3

住所

高島国際特許事務所

氏名

弁理士(8079) 高島

5. 補正命令の日付

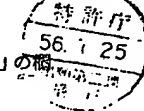
なし

6. 補正により増加する発明の数

なし

7. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄



8. 補正の内容

(15)

- (1) 明細書第9頁、下から2行に「ロール」とあるを「ロール、ベタメタゾンの炭素数6~22の脂肪酸エステル、トリアムシノロンの炭素数6~22の脂肪酸エステル、パラメタゾンの炭素数6~22の脂肪酸エステル、ベクロメタゾンの炭素数6~22の脂肪酸エステル、フルオロメソロンの炭素数6~22の脂肪酸エステル」に訂正する。

- (2) 同書第15頁、第11行の次に下記の記載を挿入する。

「製造例10

精製大豆油20gにベタメタゾンパルミチン酸エステルを4g加え、80℃で溶解する。ついで精製卵黄リン脂質5gを加え、80℃で激しく攪拌しながら溶解後、蒸留水200mlを加えてホモミキサーで攪拌し粗乳化液とする。粗乳化液をマントン-ガウリン型ホモジナイザーにより高圧乳化させ極めて微細な消炎性活性を有するステロイドを含有する脂肪乳剤を得た。

製造例11

精製大豆油20gにトリアムシノロンパルミチン酸エステルを4g加え、80℃で溶解する。ついで精製卵黄リン脂質5gを加え、80℃で激しく攪拌しながら溶解後、蒸留水200mlを加えてホモミキサーで攪拌し粗乳化液とする。粗乳化液をマントン-ガウリン型ホモジナイザーにより高圧乳化させ極めて微細な消炎性活性を有するステロイドを含有する脂肪乳剤を得た。

製造例12

精製大豆油20gにパラメタゾンパルミチン酸エステルを4g加え、80℃で溶解する。ついで精製卵黄リン脂質5gを加え、80℃で激しく攪拌しながら溶解後、蒸留水200mlを加えてホモミキサーで攪拌し粗乳化液とする。粗乳化液をマントン-ガウリン型ホモジナイザーにより高圧乳化させ極めて微細な消炎性活性を有するステロイドを含有する脂肪乳剤を得た。

製造例13

精製大豆油20gにベクロメタゾンパルミチン酸エステルを4g加え、80℃で溶解する。

ついで精製卵黄リン脂質 5 g を加え、80℃で
激しく攪拌しながら溶解後、蒸留水 200 ml を
加えてホモミキサーで攪拌し粗乳化液とする。
粗乳化液をマントン-ガウリン型ホモジナイザ
ーにより高圧乳化させ極めて微細な消炎性活性
を有するステロイドを含有する脂肪乳剤を得た。
製造例 14

精製大豆油 20 g にフルオロメソロンパルミ
チン酸エステルを 4 g 加え、80℃で溶解する。
ついで精製卵黄リン脂質 5 g を加え、80℃で
激しく攪拌しながら溶解後、蒸留水 200 ml を
加えてホモミキサーで攪拌し粗乳化液とする。
粗乳化液をマントン-ガウリン型ホモジナイザ
ーにより高圧乳化させ極めて微細な消炎性活性
を有するステロイドを含有する脂肪乳剤を得た。」

以 上